

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 992 481 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
12.04.2000 Patentblatt 2000/15(51) Int. Cl.⁷: C07C 67/31, C07C 69/675

(21) Anmeldenummer: 99118428.4

(22) Anmeldetag: 17.09.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 02.10.1998 DE 19845517

(71) Anmelder:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:

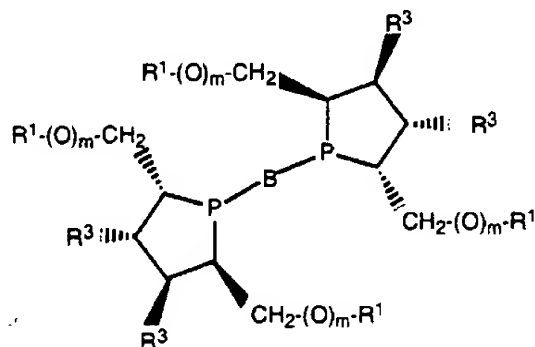
- Stürmer, Rainer, Dr.
67127 Rödersheim-Gronau (DE)
- Klatt, Martin Jochen, Dr.
67098 Bad Dürkheim (DE)
- Börner, Armin, Dr.
18050 Rostock (DE)
- Holz, Jens, Dr.
18057 Rostock (DE)
- Voss, Gudrun
18055 Rostock (DE)

(54) Verfahren zur asymmetrische Hydrlierung von Beta-Ketoestern

(57) Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen β -Hydroxyestern, indem man β -Ketoester mit Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren der Formel $LRuX_2$ umsetzt, wobei

X Halogen, Acetat, Allyl, Methallyl, 2-Phenylallyl, Perchlorat, Trifluoracetat, Tetrafluoroborat, Hexafluorantimonat, Hexafluorophosphat, Hexafluorarsenat, Trichloracetat

L ein zweizähniges Phospholan der allgemeinen Formel I



mit

B = ein Brückenglied mit 1 - 5 C-Atomen zwischen den beiden P-Atomen

 $R^1 = H, C_1 - C_6\text{-Alkyl, Aryl, Alkylaryl, SiR}^2_3$ $R^2 = \text{Alkyl, Aryl}$ $m = 0, 1$ $R^3 = H, OR^4$ $R^4 = R^1$ mit der Maßgabe, wenn $m = 1$, dann $R^3 = H$ und wenn $m = 0$, dann $R^3 \neq H$, bedeuten.

EP 0 992 481 A1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen β -Hydroxyestern durch Hydrierung in Gegenwart von Ruthenium-Katalysatoren.

5 [0002] Bekannt ist die katalytische Hydrierung von Ketonen und β -Ketoestern mit Ru-Diphosphin-komplexen (z.B. Burk et.al, J.Am.Chem.Soc 1995, 117, 4423; A. Mortreux et.al.Tetrahedron: Asymmetry, 7(2), 379-82, 1996; Noyori et.al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 36(3), 285-288, 1997; WO 9713763 A1).

10 [0003] Bekannt ist ebenfalls die katalytische Transfer-Hydrierung von Ketonen mit Ameisensäure / Triethylamin-Komplex als Reduktionsmittel und Rutheniumkatalysatoren (P. Knochel et.al. Tetrahedron Lett., 37(45), 8165-8168, 1996; Sammakia et.al J. Org. Chem., 62(18), 6104-6105, 1997 (Isopropanol als Reduktionsmittel).

[0004] Gemeinsam ist allen diesen Methoden, daß sehr aufwendig herzustellende Katalysatoren und Liganden verwendet werden. Bei den Transferhydrierungen wird ferner nicht der billige Wasserstoff, sondern Isopropanol oder Ameisensäure/Tert. Amine verwendet. Letzteres erschwert die Aufarbeitung der Reaktion und führt zum Zwangsanfall von Aceton bzw. Kohlendioxid.

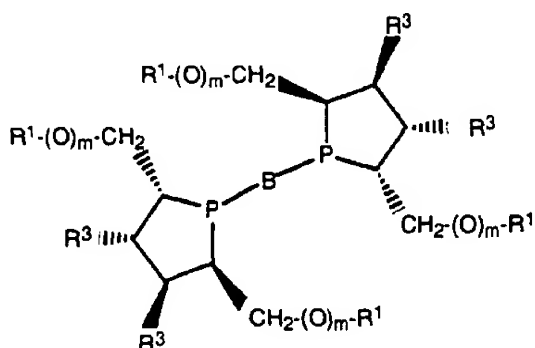
15 [0005] Ferner wird bei diesen Reaktionen i.d. Regel mit sehr grossen Katalysatormengen gearbeitet; dies macht die bisherigen Verfahren unwirtschaftlich.

[0006] Aufgabe war es daher, ein Verfahren zur Hydrierung von Ketoestern zu finden, das mit Wasserstoff als Reduktionsmittel arbeitet, einen einfach herzustellenden Katalysator benutzt, ein hohes Substrat-Katalysator-Verhältnis erlaubt und welches mit hoher Enantioselektivität arbeitet.

20 [0007] Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen β -Hydroxyestern, indem man β -Ketoester mit Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren der Formel $LRuX_2$ umsetzt, wobei

X Halogen, Acetat, Allyl, Methallyl, 2-Phenylallyl, Perchlorat, Trifluoracetat, Tetrafluoroborat, Hexafluorantimonat, Hexafluorophosphat, Hexafluorarsenat, Trichloracetat,

25 L ein zweizähniges Phospholan der allgemeinen Formel I



mit

B = ein Brückenglied mit 1 - 5 C-Atomen zwischen den beiden P-Atomen,

$R^1 = H, C_1 - C_6\text{-Alkyl, Aryl, Alkylaryl, SiR}^2_3$

$R^2 = \text{Alkyl, Aryl}$

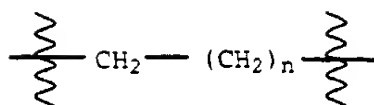
$m = 0, 1$

$R^3 = H, OR^4$

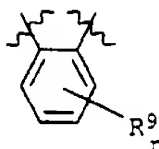
$R^4 = R^1,$

mit der Maßgabe, wenn $m = 1$, dann $PS = H$ und wenn $m = 0$, dann $R^3 \neq H$, bedeuten.

[0008] Bevorzugte Brückenglieder B sind solche, bei denen B =



mit $n = 0, 1, 2, 3, 4$ oder



mit

$r = 0, 1, 2, 3$

R^9 = Alkyl oder annelliertes Aryl

[0009] Besonders bevorzugt sind solche Brückenglieder B bei denen $n=1$ oder 2 oder $r=0$ ist.

[0010] Die Herstellung der zweizähligen Phospholanliganden L ist in den Patentanmeldungen DE 19725796.8 und DE 19824121.6 und im experimentellen Teil dieser Anmeldung beschrieben.

[0011] Die Herstellung erfolgt ausgehend von dem Zucker Mannit, der aus natürlichen Quellen enantiomerenrein verfügbar ist.

[0012] Die Rutheniumkomplexe $LRuX_2$ lassen sich herstellen, indem man in bekannter Weise (z.B. Uson, Inorg. Chim. Acta 73, 275 (1983, EP-A 0158875, EP-A 437690) durch Umsetzung mit Rutheniumkomplexen, die labile Liganden enthalten (z.B. $[RuCl_2(COD)]_n$, p-Cymol-Rutheniumchlorid-dimer) katalytisch aktive Komplexe synthetisiert.

[0013] Die erfindungsgemäße Hydrierung wird in der Regel bei einer Temperatur von -20 bis 150°C , bevorzugt bei 0 bis 100°C und besonders bevorzugt bei 15 bis 40°C durchgeführt.

[0014] Der Wasserstoffdruck kann in einem großen Bereich zwischen $0,1$ bar und 300 bar für das erfindungsgemäße Hydrierverfahren variiert werden. Sehr gute Ergebnisse erhält man in einem Druckbereich von 1 bis 100 , bevorzugt 1 bis 50 bar.

[0015] Die Umsetzung wird bevorzugt in einem Lösungsmittel, das ein Alkanol enthält, durchgeführt.

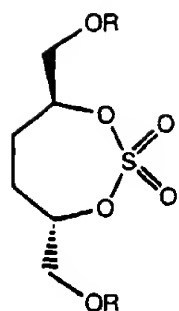
[0016] Bevorzugte Lösungsmittel für die Hydrierungen sind C_1 - C_4 -Alkanole, insbesondere MeOH. Bei schlecht löslichen Substraten sind auch Lösungsmittelgemische, z.B. Methanol und CH_2Cl_2 , THF, Toluol oder auch Wasser geeignet.

[0017] Besonders bevorzugt wird dasjenige Alkanol verwendet, aus dem der umzusetzende β -Ketoester aufgebaut ist, da dadurch unerwünschte Umesterungen vermieden werden.

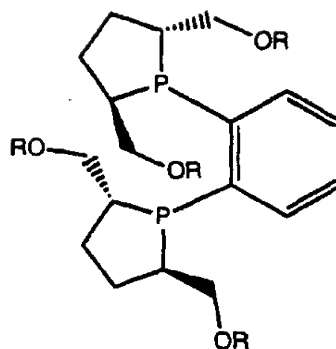
[0018] Der Katalysator wird üblicherweise in Mengen von $1:10$ bis $1:1000000$, bevorzugt $1:1000$ bis $1:100\ 000$ (w/w) bezogen auf das zu hydrierende Substrat, eingesetzt.

[0019] Die Umsetzung kann durch Zusatz einer Säure, besonders einer starken Säure wie Mineralsäuren oder Trifluor- oder Trichloressigsäuren sowohl hinsichtlich Ausbeute als auch hinsichtlich Selektivität verbessert werden.

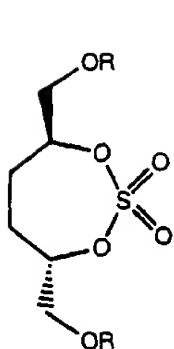
[0020] Dazu wird im allgemeinen die Säure in einer Menge von $0,5$ - 2 Mol Äquivalenten, bezogen auf Katalysator, zugesetzt.



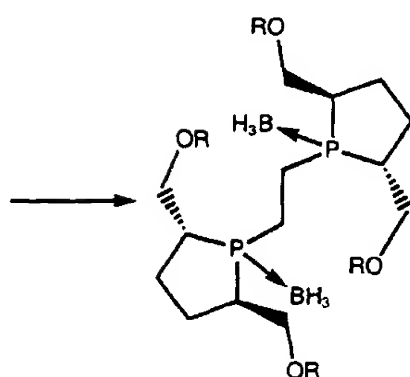
7 R = Bn
12 R = CH₃



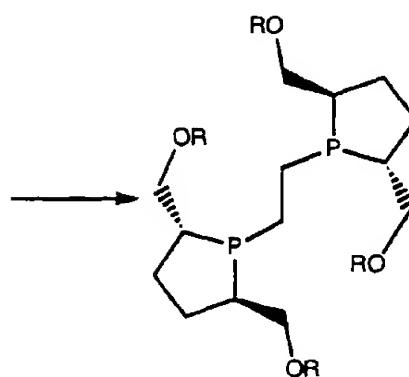
13 R = Bn
14 R = CH₃



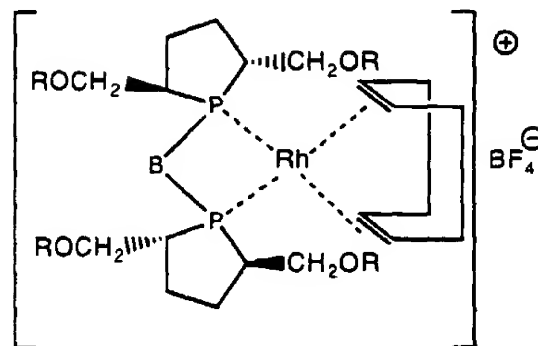
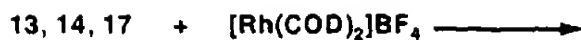
7 R = Bn
12 R = CH₃



15 R = Bn
16 R = CH₃



17 R = Bn



18 R = Bn, B = 1,2-phenylen
19 R = CH₃, B = 1,2-phenylen
20 R = Bn, B = ethylen

1,2;5,6-Di-O-isopropyliden-3,4-O-thiocarbonyl-D-mannitol (1):

Nach der Methode von E.J. Corey et al.¹ wurde das 1,2;5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannitol mit Thiophosgen in

Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin in Methylenchlorid mit 90 %iger Ausbeute umgesetzt.

E-3,4-Didehydro-3,4-didesoxy-1,2;5,6-di-O-isopropyliden-D-threohexitol (2):

Durch 20-stündiges Erhitzen des cyclischen Thiocarbonats 1 in Triethylphosphit nach der Literatur^{2,3} konnte das *trans*-Olefin in Ausbeuten von 80 bis 90 % gewonnen werden.

3,4-Didesoxy-1,2;5,6-di-O-isopropyliden-D-threo-hexitol (3):

In Abwandlung zur Methode von Machinaga et al.⁴ wurde das Olefin 2 (10 g) in Methanol mit 10 % Platin auf Aktivkohle (250 mg) bei Normaldruck zur Verbindung 3 hydriert. Nach der säulenchromatographischen Reinigung betrug die Ausbeute 80 bis 90 %. Eine destillative Reinigung von Verbindung 3 nach der Literatur⁴ ist ebenfalls möglich (Sdp. 0,6 mm = 73°C).

3,4-Didesoxy-D-threo-hexitol (4):

Die saure Hydrolyse der Isopropylidengruppen erfolgte entsprechend der Literatur⁴ in 1N Salzsäure. Die Verbindung wurde nach dem Umkristallisieren in einer Ausbeute von 85 % erhalten.

(2S,5S)-1,6-Bis(benzyloxy)-hexan-2,5-diol (5):

Entsprechend der Vorschrift von Marzi et al.⁵ wurden 3,0 g (20 mmol) des 3,4-Didesoxy-D-threo-hexitols (4) in 3,70 g des 1,6-di-O-benzylierten Produktes 5 in einer Ausbeute von 56 % überführt.

(2S,5S)-1,6-Bis[(*tert*.-butyldiphenylsilyl)oxy]-hexan-2,5-diol (6):

In Anlehnung an die Literatur⁵ wurden 3,0 g (20 mmol) der Verbindung 4 in DMF mit *tert*.-Butyldiphenylchlorosilan in Gegenwart von Imidazol zum Derivat 6 in einer Ausbeute von 80 % umgesetzt.

(4S,7S)-4,7-Bis(benzyloxymethyl)-2,2-dioxo-[1,3,2]-dioxothiepan (7):

3,30 g (10 mmol) des Diols 5 wurden in 70 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff unter Argonatmosphäre mit 1,43 g (12 mmol) Thionylchlorid langsam versetzt und anschließend 90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mit einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff (40 ml), Acetonitril (40 ml) und Wasser (60 ml) aufgenommen und bei 0°C mit 15 mg (72 µmol) RuCl₃·3H₂O und 4,28 g (20 mmol) Natriumperiodat versetzt. Man ließ dann eine Stunde bei Raumtemperatur rühren und versetzte dann die Suspension mit 50 ml Wasser. Durch anschließende Extraktion mit Diethylether (3 x 75 ml) und Waschen der organischen Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) erhielt man nach dem Trocknen (Na₂SO₄) einen Rückstand, welcher säulenchromatographisch (*n*-Hexan:AcOEt = 2:1, R_f = 0.20) die Verbindung 7 in einer Ausbeute von 3,37 g (86 %) lieferte.

Smp. = 57 bis 59°C; [α]_D²⁶ = -37,2° (c 1.01; CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,34 (10H, m, arom. H), 4,78 (2H, m, H-2/5), 4,57 (2H, AB-Sp., H_a-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 12,0 Hz), 4,56 (2H, AB-Sp., H_b-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 12,0 Hz), 3,65 (2H, dd, H_a-CH₂OH, ²J_{a,b} = 10,8 Hz, ³J_{H,H} = 5,4 Hz), 3,56 (2H, dd, H_b-CH₂OH, ²J_{a,b} = 10,8 Hz, ³J_{H,H} = 4,9 Hz), 2,00 (4H, m, H-3/4); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 137,3, 128,4-127,7 (arom. C), 82,6 (C-2/5), 73,4 (CH₂Ph), 70,8 (C-1/6), 28,9 (C-3/4); Elementaranalyse C₂₀H₂₄O₆S (392,47) ber.: C 61,21, H 6,16, S 8,17; gef.: C 61,03, H 6,19, S 8,10;

1,6-Di-O-(*tert*.-butyldiphenyl)silyl-2,5-di-O-isopropyliden-3,4-didesoxy-D-threo-hexitol (8):

Entsprechend der Literatur⁵ wurden 6,27 g (10 mmol) der Verbindung 6 in einer Ausbeute von 85 % (5,67 g) zum Isopropyliden-Derivat 8 umgesetzt. Die Reinigung von 8 zur Charakterisierung erfolgte durch Säulenchromatographie (*n*-Hexan: Diethylether = 19:1, R_f = 0.2). Für den nächsten Reaktionsschritt konnte auf eine Reinigung der Verbindung verzichtet werden.

2,5-Di-O-isopropyliden-3,4-didesoxy-D-threo-hexitol (9):

Aus 6,67 g (10 mmol) der Silylverbindung 8 wurden nach der Abspaltung der Silylgruppen mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF⁵ und der anschließenden chromatographierte Reinigung (Diethylether:MeOH = 19:1, R_f = 0,5) 1,7 g (89 %) des Diols 9 erhalten.

2,5-Di-O-isopropyliden-1,6-di-O-methyl-3,4-didesoxy-D-threo-hexitol (10):

Eine Lösung von 3,80 g (20 mmol) des Diols 9 in 30 ml THF wurden bei 0°C zu einer Lösung von 1,06 g (44 mmol) NaH in 60 ml THF gegeben. Nach Beendigung der Alkoholatbildung addierte man langsam 2,2 Äquivalente Methyljodid (6,21 g, 44 mmol) hinzu und ließ bei Raumtemperatur rühren. Nach Abschluß der Reaktion vernichtete man den Überschuß von NaH vorsichtig mit Wasser (30 ml) und entfernte unter Vakuum das THF. Die verbleibende wäßrige Lösung wurde dann mit Methylenchlorid (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigte organischen Phase

getrocknet (Na_2SO_4). Der nach dem Einengen erhaltene Rückstand lieferte nach der Säulenchromatographie (*n*-Hexan:AcOEt = 2:1, R_f = 0,40) einen farblosen Sirup in einer Ausbeute von 84 % (3,68 g).

Sirup; $[\alpha]_D^{23} = -32,8^\circ$ (c 1,01, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,92 (2H, m, H-2/5), 3,32 (2H, dd, $\text{H}_a\text{-CH}_2\text{O}$, $^2J_{a,b} = 9,9$ Hz, $^3J_{H,H} = 6,3$ Hz), 3,30 (6H, s, CH_3), 3,55 (2H, m, $\text{H}_b\text{-CH}_2\text{O}$, $^2J_{a,b} = 9,9$ Hz, $^3J_{H,H} = 5,3$ Hz), 1,67 (2H, m, $\text{H}_a\text{-3/4}$), 1,34 (2H, m, $\text{H}_b\text{-3/4}$), 1,31 (6H, s, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 100,5 (C(O)₂), 76,2 (C-1/6), 70,4 (C-2/5), 59,1 (CH_3), 31,1 (C-3/4), 25,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); Elementaranalyse $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (218,293) ber.: C 60,52, H 10,16; gef.: C 60,38, H 10,07;

(2*S*,5*S*)-1,6-Bis(benzyloxy)-hexan-2,5-diol (11):

4,0 g (18,32 mmol) der Verbindung 10 wurden in einer Mischung von 60 ml THF und 60 ml 1N Salzsäure innerhalb von 20 Minuten hydrolysiert. Nach dem Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer wurden auf chromatographischem Weg (EtOH:AcOEt = 1:3, R_f = 0,45) in nahezu quantitativer Ausbeute 3,20 g eines schwach gelben Sirups 11 erhalten.

Sirup; $[\alpha]_D^{22} = -7,2^\circ$ (c 1,09, CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 3,72 (2H, m, H-2/5), 3,37 (6H, s, CH_3), 3,38-3,30 (4H, m, CH_2OH), 1,56 (4H, m, H-3/4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 78,2 (C-1/6), 70,1 (C-2/5), 59,2 (CH_3), 30,6 (C-3/4); Elementaranalyse $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_4$ (178,228) ber.: C 53,91, H 10,18; gef.: C 53,47, H 10,14;

(4*S*,7*S*)-4,7-Bis(methyloxymethyl)-2,2-dioxo-[1,3,2]-dioxothiepan (12):

In Analogie zur Darstellung des cyclischen Sulfats 7 wurden 1,78 g (10 mmol) des Diols 11 in die Zielverbindung 12 überführt. Auf eine chromatographische Reinigung (*n*-Hexan:AcOEt = 1:2, R_f = 0,4) konnte hier verzichtet werden, denn das Produkt 12 ließ sich durch Kristallisation aus Diethylether/*n*-Hexan in einer Ausbeute von 76 % (1,83 g) als weißer Feststoff isolieren.

Smp. = 75-78°C; $[\alpha]_D^{23} = -44,1^\circ$ (c 1,01; CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,72 (2H, m, H-2/5), 3,56 (2H, dd, $\text{H}_a\text{-CH}_2\text{O}$, $^2J_{a,b} = 10,8$ Hz, $^3J_{H,H} = 5,4$ Hz), 3,47 (2H, dd, $\text{H}_a\text{-CH}_2\text{O}$, $^2J_{a,b} = 10,8$ Hz, $^3J_{H,H} = 4,7$ Hz), 3,37 (6H, s, CH_3), 2,04-1,92 (4H, m, H-3/4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 82,5 (C-2/5), 73,4 (C-1/6), 59,3 (OCH_3), 28,8 (C-3/4); Elementaranalyse $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$ (240,274) ber.: C 39,99, H 6,71, S 13,34; gef.: C 40,06, H 6,76, S 1,27;

1,2-Bis[(2*R*,5*R*)-2,5-benzyloxymethylphospholanyl]benzen (13):

0,52 g (3,65 mmol) 1,2-Bis(phosphanyl)benzen in 50 ml THF wurden mit 2,0 Äquivalenten *n*-BuLi (4,58 ml, 1,6 M Lösung in *n*-Hexan) langsam versetzt und nach zwei Stunden gab man zu der resultierenden gelben Lösung langsam 2,86 g (7,32 mmol) des cyclischen Sulfats 7 in 20 ml THF hinzu. Man ließ weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren und addierte schließlich erneut 2,2 Äquivalente *n*-BuLi (5,03 ml, 1,6 M Lösung in *n*-Hexan) hinzu. Die Lösung ließ man über Nacht rühren und vernichteten Überschuß an BuLi schließlich mit 2 ml MeOH. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand unter anaeroben Bedingungen mit 20 ml Wasser aufgenommen und dann mit Methylenchlorid (2 x 50 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase (Na_2SO_4) und Entfernen des Solvens isolierte man das gewünschte Produkt durch Säulenchromatographie (*n*-Hexan:AcOEt = 4:1, R_f = 0,35) in einer Ausbeute von 0,52 g (19 %) als schwach-gelben Sirup.

Sirup; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,45-7,10 (24H, m, arom. H), 4,49 (2H, AB-Sp., $\text{H}_a\text{-CH}_2\text{Ph}$, $^2J_{a,b} = 12,1$ Hz), 4,47 (2H, AB-Sp., $\text{H}_b\text{-CH}_2\text{Ph}$, $^2J_{a,b} = 12,1$ Hz), 4,18 (2H, AB-Sp., $\text{H}_a\text{-CH}_2\text{Ph}$, $^2J_{a,b} = 11,9$ Hz), 4,04 (2H, AB-Sp., $\text{H}_b\text{-CH}_2\text{Ph}$, $^2J_{a,b} = 11,9$ Hz), 3,65-3,45 (4H, m, CH_2O), 2,97-2,80 (4H, m, CH_2O), 2,70 (2H, m, CH-P), 2,33 (4H, m, CH-P, $\text{H}_a\text{-(CH}_2)_2$), 2,18 (2H, m, $\text{H}_a\text{-(CH}_2)_2$), 1,80-1,53 (4H, m, $\text{H}_b\text{-(CH}_2)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 141,8 (m, $\text{C}_{ar}\text{-P}$), 138,6+138,5 (*ipso*-C), 131,8, 128,4-127,1 (arom. C), 74,1 (m, CH_2Ph), 73,0 (CH_2Ph), 72,5 (CH_2O), 72,5 (CH_2O), 39,5 (CH-P), 38,9 (m, CH-P), 30,9 (CH_2), 30,4 (CH_2); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz) δ -11,5;

1,2-Bis[(2*R*,5*R*)-2,5-benzyloxymethylphospholanyl]benzen (14):

Analog zur Darstellung von Bisphospholan 13 wurde an Stelle des cyclischen Sulfats 7 die Verbindung 12 zum gewünschten Methoxymethyl-substituierten Bisphospholan 14 umgesetzt. Die Reinigung und Isolierung erfolgte durch Säulenchromatographie (*n*-Hexan: AcOEt = 2:1, R_f = 0,20) in einer Ausbeute von 0,80 g (48 %) des farblosen Sirups.

Sirup; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,45 (2H, m, arom. H), 7,30 (2H, m, arom. H), 3,55 (4H, m, CH_2O), 3,36 (2H, m, CH_2O), 3,35 (6H, s, CH_3), 3,10 (6H, s, CH_3), 2,90 (2H, m, CH_2O), 2,78 (2H, m, CH-P), 2,63 (2H, m, CH-P), 2,32 (2H, m, CH_2), 2,16 (4H, m, CH_2), 1,68 (2H, m, CH_2), 1,55 (4H, m, CH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 141,9 (m, $\text{C}_{ar}\text{-P}$), 131,8, 128,4 (arom. C), 74,1 (m, CH_2Ph), 75,6 (m, CH_2O), 74,5 (CH_2O), 58,8 (CH_3), 58,2 (CH_3), 39,6 (CH-P), 39,0 (m, CH-P), 30,9 (CH_2), 30,3 (CH_2); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 152 MHz) δ -11,7;

1,2-Bis[(2*R*,5*R*)-2,5-benzyloxymethylphospholanyl]ethan Borankomplex (15):

348 mg (3,70 mmol) Bis(phosphanyl)ethan wurden bei Raumtemperatur in THF mit 7,40 mmol (4,63 ml) einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan versetzt und zwei Stunden gerührt. Dann gab man langsam eine Lösung von 2,90

g (7,40 mmol) des cyclischen Sulfats 7 in 20 ml THF hinzu und rührte weitere zwei Stunden. Durch anschließende Zugabe weiterer 5,09 ml (8,14 mmol) *n*-BuLi-Lösung wurde die Reaktion komplettiert und über Nacht gerührt. Zur Bildung des BoranAdduktes kühlte man die Lösung auf -20°C ab und gab 9,25 ml (9,25 mmol) einer 1M BH₃*THF-Lösung hinzu. Nach zwei Stunden vernichtete man überschüssiges BuLi und BH₃ durch Zugabe von 2 ml MeOH und entfernte das Lösungsmittel unter Vakuum. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden dann getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan: AcOEt = 4:1, R_f = 0,20) gereinigt. Man erhielt 350 mg (13 %) eines zähflüssigen Sirups.

Sirup; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,37-7,22 (20H, m, arom. H), 4,47 (2H, AB-Sp., H_a-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 11,2 Hz), 4,42 (2H, AB-Sp., H_a-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 12,1 Hz), 4,41 (2H, AB-Sp., H_b-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 12,1 Hz), 4,38 (2H, AB-Sp., H_b-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 11,2 Hz), 3,58 (4H, m, CH₂O), 3,43 (4H, m, CH₂O), 2,37 (2H, m, CH-P); 2,14-1,79 (10H, m, CH-P, (CH₂)₂), 1,41-1,20 (2H, m, (CH₂)₂), 0,85-0,00 (6H, m, BH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 138,1+137,9 (*ipso*-C), 128,3-127,4 (arom. C), 73,2 (CH₂Ph), 72,7 (CH₂Ph), 69,4 (CH₂O), 68,4 (CH₂O), 39,5 (m, CH-P), 29,1 (CH₂), 28,6 (CH₂), 15,9 (m, CH₂)₂; ³¹P-NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ 40,2;

1,2-Bis[(2*R*,5*R*)-2,5-methyloxymethylphospholany]ethan Boran-Komplex (16):

In Analogie zur Darstellung der Verbindung 15 wurden 2,14 g (8,91 mmol) cyclisches Sulfat 12 und 0,42 g (4,45 mmol) Bis(phosphanyl)ethan zum gewünschten borangeschützten Bisphospholan 16 umgesetzt. Die chromatographische Reinigung erfolgte mit *n*-Hexan:AcOEt = 2:1 (R_f = 0,15). Man erhielt ein kristallines Produkt in einer Ausbeute von 0,71 g (39 %).

Smp. = 45-48°C; [α]_D²³ = 21,9° (c 1,00; CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,51 (8H, m, CH₂O), 3,33 (6H, s, CH₃O), 3,32 (6H, m, CH₃O), 2,36 (2H, m, CH-P); 2,23-2,05 (6H, m, CH-P, (CH₂)₂), 1,96 (4H, m, CH₂)₂, 1,58-1,35 (4H, m, (CH₂)₂), 0,95-0,00 (6H, m, BH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 71,6 (m, CH₂O), 70,8 (CH₂O), 58,7 (CH₃O), 58,7 (CH₃O), 39,5 (m, CH-P), 29,1 (CH₂), 28,9 (CH₂), 15,8 (m, CH₂)₂; ³¹P-NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ 40,5; MS (m/z; EI) 391 [M⁺-BH₄] (100);

1,2-Bis[(2*R*,5*R*)-2,5-benzyloxymethylphospholany]ethan (17):

0,30 g (0,42 mmol) des Boran-Komplex 15 wurden mit einer aneoroben Lösung von 0,142 g (1,26 mmol) DABCO in 6 ml Toluol versetzt und bei 40°C gerührt. Nach Vollständigkeit der Reaktion wurde die Lösung eingeeengt und rasch säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan:AcOEt = 4:1, R_f = 0,55). Das Bisphospholan 17 wurde in einer Ausbeute von 0,21 g (73 %) erhalten und sofort zur Komplexbildung eingesetzt.

Sirup; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35-7,21 (20H, m, arom. H), 4,52 (2H, AB-Sp., H_a-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 12,1 Hz), 4,48 (2H, AB-Sp., H_b-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 12,1 Hz), 4,43 (2H, AB-Sp., H_a-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 12,1 Hz), 4,41 (2H, AB-Sp., H_b-CH₂Ph, ²J_{a,b} = 12,1 Hz), 3,61-3,41 (8H, m, CH₂O), 2,29 (2H, m, CH-P); 2,20 (2H, m, CH-P); 2,07 (4H, m, H_a-(CH₂)₂), 1,53-1,23 (8H, m, H_b-(CH₂)₂), (CH₂)₂; ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 138,6+138,4 (*ipso*-C), 128,3-127,3 (arom. C), 74,2 (m, CH₂Ph), 72,9 (CH₂Ph), 72,7 (CH₂O), 70,2 (CH₂O), 43,7 (m, CH-P), 40,0 (m, CH-P), 31,4 (CH₂), 31,3 (CH₂), 19,1 (m, CH₂)₂; ³¹P-NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -6,9;

Literatur

[0022]

¹ E.J. Corey; P.B. Hopkins *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1979-1982;

² M. Marzi; D. Misiti *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6075-6076;

³ A. Haines *Carbohydrate Res.* 1 (1965) 214-228;

⁴ N. Machinaga; C. Kibayashi *J. Org. Chem.* 57 (1992) 5178-5189;

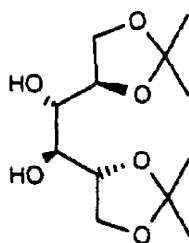
⁵ M. Marzi; P. Minetti; D. Misiti *Tetrahedron* 48 (1992) 10127-10132;

Beispiel 2

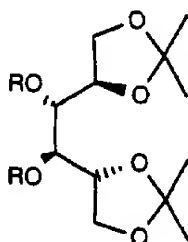
Darstellung eines Diphospholans L:

[0023]

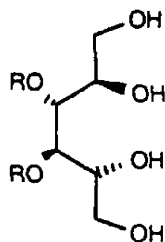
1,2;5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannitol (1): kommerziell erhältlich bei Firma FLUKA (Best.-Nr. 38410).



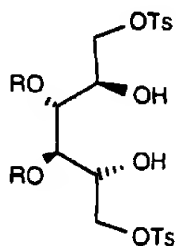
3,4-Di-O-benzyl-1,2;5,6-di-O-isopropyliden-D-mannitol (2): dargestellt nach: J. Jurcak, T. Bauer, M. Chmielewski, *Carbohydr. Res.* 164 (1987) 493.



3,4-Di-O-benzyl-D-mannitol (3): dargestellt nach: J. Jurcak, T. Bauer, M. Chmielewski, *Carbohydr. Res.* 164 (1987) 493.

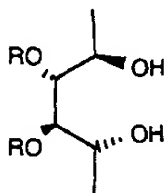


3,4-Di-O-benzyl-1,6-di-O-toluolsulfonyl-D-mannitol (4): dargestellt nach: J. Fittremann, A. Duréault, J.-C. Depezay, *Tetrahedron Letters* 35 (1994) 1201.



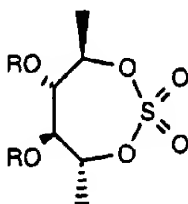
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Dibenzyloxy-hexan-2,5-diol (5): Eine Lösung bestehend aus 10 g (14.9 mmol) des Ditosylates 4 in 30 ml THF wird bei Raumtemperatur langsam zu einer Suspension von 2.25 g (59.6 mmol) LiAlH₄ in 100 ml THF getropft. Nach einer Stunde Rühren erhitzt man die Suspension zwei Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen zersetzt man das Hydrid durch vorsichtige aufeinanderfolgende Zugabe von 2.25 ml Wasser, 2.25 ml 15 %-iger NaOH und nochmals 6.75 ml Wasser. Die Lösung wird von den ausgefallenen anorganischen Verbindungen abfiltriert und dieser Rückstand mittels Methylchlorid im Soxhlett extrahiert. Die vereinigten Lösungen werden getrocknet und nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. (*n*-Hexan:AcOEt = 1:2; R_f = 0.45).

Ausbeute: 3.6 g (73 %), weißer Feststoff. Fp. = 46-50°C. $[\alpha]_D^{26} = -4.7$ (c 0.990, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃): 7.40-7.25 (10 H, m, arom. H), 4.65 (4H, AB-Sp., CH₂Ph, ²J_{A,B} = 11.3 Hz), 4.09 (2H, m, H-2+H-5), 3.53 (2H, m, H-3+H-4), 2.96 (2H, s (Br), 2xOH), 1.25 (6H, d, 2xCH₃, ³J_{H,H} = 6.4 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): 137.4, 128.5, 128.2, 128.0 (arom. C), 81.5 (C-3+C-4), 73.3 (2xCH₂Ph), 67.3 (C-2+C-5), 19.7 (2xCH₃); IR (KBr): 3417, 3287, 3031, 2987, 2965, 2934, 2882, 1455, 1316, 1210, 1112, 1092, 1075, 1056, 1028, 764, 726, 697; MS (70 eV, m/z): 331 [M⁺+H] (1), 297 [M⁺-CH₃-H₂O] (1), 285 [M-C₂H₅O] (2); C₂₀H₂₆O₄ (330.43) ber.: C: 72.70 % H: 7.93 %; gef.: C: 72.79 % H: 7.94 %;



(4*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-5,6-Dibenzyloxy-4,7-dimethyl-[1,3,2]dioxathiepan 2,2-dioxid (6): 4.75 g (14.4 mmol) des Diols 5 werden in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff mit 1.3 ml Thionylchlorid 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und nimmt den erhaltenen Rückstand mit 10 ml Tetrachlorkohlenstoff, 10 ml Acetonitril und 15 ml Wasser auf. Zu der auf 0°C abgekühlten Lösung gibt man 0.021 g (0.08 mmol) RuCl₃·3H₂O und anschließend 6.2 g (29.0 mmol) Natriumperiodat. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur versetzt man die Lösung mit 75 ml Wasser und extrahiert mit 4 x 100 ml Diethylether. Die vereinigten Extrakte werden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, anschließend mit Na₂SO₄ getrocknet und durch Kieselgur filtriert. Die etherische Lösung engt man ein und reinigt das cyclische Sulfat 6 durch Säulenchromatographie (*n*-Hexan : AcOEt = 9 : 1, R_f = 0.25).

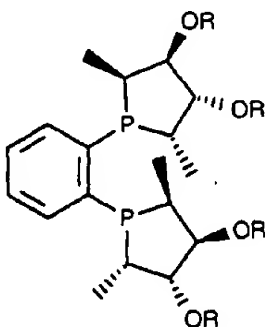
Ausbeute 3.4 g (60 %) weiße Kristalle. Fp. = 90-94°C. $[\alpha]_D^{23} = -2.8$ (c 1.012, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃): 7.40-7.25 (10 H, m, arom. H), 4.79 (4H, AB-Sp., CH₂Ph, ²J_{A,B} = 10.8 Hz), 4.09 (2H, m, H-2+H-5), 3.55 (2H, m, H-3+H-4), 1.53 (6H, d, 2xCH₃, ³J_{H,H} = 6.4 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): 137.1, 128.6, 128.1, 127.7 (arom. C), 84.2 (C-3+C-4), 79.4 (C-2+C-5), 76.2 (2xCH₂Ph), 17.9 (2xCH₃); IR (KBr): 3090, 3062, 3027, 2989, 2939, 2881, 2861, 1498, 1453, 1395, 1380, 1349, 1208, 1103, 1071, 1020, 949, 899, 841, 750, 741, 703, 699, 611; MS (70 eV, m/z): 392 [M⁺] (1), 301 [M⁺-C₇H₇] (47), 195 [M⁺-C₇H₇-C₇H₆O] (36), 91 [C₇H₇⁺] (100); C₂₀H₂₄O₆S (392.47) ber.: C: 61.21 % H: 6.16 % S: 8.17 %; gef.: C: 61.20 % H: 6.24 % S: 8.08 %;



1,2-Bis((4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-5,6-dibenzyloxy-4,7-dimethyl-phospholanyl)benzen (7): Zu einer Lösung von 0.564 g (3.96 mmol) 1,2-Bis(phosphanyl)benzen in 70 ml THF gibt man tropfenweise 4.95 ml (7.93 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) bei Raumtemperatur. Die entstehende gelbe, klare Lösung wird weitere 2 Stunden gerührt und anschlie-

Bend langsam mit einer Lösung von 3.11 g (7.92 mmol) des cyclischen Sulfats 6 in 15 ml THF versetzt. Dabei erfolgt ein Farbumschlag nach rot-orange. Nach vier Stunden überführt man weitere 5.45 ml (8.71 mmol) *n*-BuLi in das Reaktionsgemisch und läßt weitere 16 h bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung wird die resultierende rote Lösung mit 3 ml Methanol versetzt und das THF unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 50 ml Methylchlorid aufgenommen und unter anaeroben Bedingungen mit Wasser (20 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) und Entfernen des Lösungsmittels erfolgt eine chromatographische Reinigung (*n*-Hexan : AcOEt = 9 : 1, $R_f=0.2$). 42 %

Ausbeute farbloser Sirup. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 7.70-7.00 (10 H, m, arom. H), 4.50 (8H, m, $4\times\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.05-3.93 (4H m, H-2+H-5), 3.15-2.94 (4H m, H-2+H-5), 1.47 (6H m, CH_3), 0.88 (6H, m, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6): 143.3 (m), 139.3, 139.3, 128.5-127.5 (arom. C), 85.2+84.2 (C-3+C-4), 72.2+72.0 ($4\times\text{CH}_2\text{Ph}$), 32.4 (m, C-2+C-5), 14.5 (CH_3), 13.4 (CH_3); $^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6): -3.4; MS (FD_{pos}): 731 [M^++H] (100);



Beispiel 3

Katalysatorherstellung:

[0024] Cyclooctadienrutheniumbis(2-methallyl) (100 mg, 0.32 mmol) und 0.32 mmol des Phospholanliganden werden in 5 ml Heptan vorgelegt und 12 h bei 60-70°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in 5 ml Methyl ethylketon oder Aceton aufgenommen und mit 2 eq. methanolischer HBr versetzt. Das Gemisch wird 2 h bei RT gerührt, filtriert und eingeeengt. Das Produkt ist der Phospholano-ruthenium-dibromkomplex.

[0025] Statt HBr können auch andere Säuren wie HCl, HI, TFA, HBF_4 und ähnliche verwendet werden. Erhalten werden dann Komplexe mit den entsprechenden Gegenionen.

Beispiel 4

Hydrierung:

[0026] Der Katalysator aus Beispiel 3 wird in Methanol gelöst und mit 10000 eq. β -Ketoester versetzt. Optional kann noch Wasser und eine Säure (0,5 - 2 eq. (bezogen auf Katalysator) einer anorganischen Mineralsäure oder starken organischen Säure, wie TFA, Trichloressigsäure u.ä.) zugegeben werden. Nach Aufpressen von Wasserstoff (10 bar) wird bei 35 °C gerührt, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist.

Beispiele:

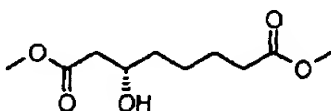
[0027] Folgende Experimente wurden nach o.a. Vorschrift durchgeführt.

Ligand	Substrat	S : K	MeOH /H ₂ O	Temp.	Druck H ₂	Zeit	Umsatz	%ee
Bn-Ro-PHOS	3-Oxo-1,8-octansäure-dimethylester	10000 : 1	10 : 1	35	10	72	100	96.6 (S)
Bn-Ro-PHOS	3-Oxo-1,8-octansäure-dimethylester	30000 : 1	15 : 1	35	30	24	97	95.8 (S)
Bn-Ro-PHOS	3-Oxo-1,8-octansäure-dimethylester	30000 : 1	15 : 1 +1.0 eq. TFA	35	30	24	100	98.8 (S)
Bn-Ro-PHOS	Acetessigsäuremethylester	15000 : 1	15 : 1	25	10	16	100	94.3 (S)
Bn-Ro-PHOS	3-Oxo-Valeriansäuremethylester	30000 : 1	15 : 1	35	30	16	100	97.0 (S)
Bn-Ro-PHOS	Acetessigsäureethylester	30000 : 1	15 : 1	25	30	16	100	94.5 (S)
S: K = Substrat/ Katalysator-Verhältnis (w/w)								

[0028] Die Umsätze und Enantiomerenüberschüsse wurden per HPLC bzw. GC bestimmt.

Analytische Daten des (3S)-3-Hydroxyoctandisäuredimethylesters

[0029]



¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃):		¹³ C-NMR (100MHz, CDCl ₃):	
δ:	1.50 (m, 4 H, 5,6-CH ₂)	δ:	24.8 (5,6-C)
	1.67 (m, 2 H, 4-CH ₂)		25.1 (5,6-C)
	2.35 (t, J = 8 Hz, 7-CH ₂)		33.9 (7-C)
	2.47 (m, 2 H, 2-CH ₂)		36.2 (4-C)
	3.32 (s, 1 H, OH)		41.4 (2-C)
	3.65 (s, 3 H, OCH ₃)		51.5 (OCH ₃)
	3.70 (s, 3 H, OCH ₃)		51.7 (OCH ₃)
	4.01 (m, 1 H, CH)		67.7 (3-C)
			173.2 (Ester-C)
			174.1 (Ester-C)

b.p. : 165°C/0.2 mbar; $[\alpha]_D^{25}$: + 14.3 (c = 1.1, CH₂Cl₂)

3-Hydroxy-pentancarbonsäuremethylester: LIPODEX A, 50 m, 55°C ¹H-NMR (CDCl₃): 0.91 (3H, t, CH₃-CH₂, 3J = 7.5 Hz), 1.46 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.36 (1H, dd, H_a-CH₂-COOCH₃, 1J = 15.2 Hz, 3J = 8.8 Hz), 2.46 (1H, dd, H_b-CH₂-COOCH₃, 1J = 16.2 Hz, 3J = 3.2 Hz), 2.90 (1H, s, OH), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.99 (2H, m, CH-OH); ¹³C-NMR (CDCl₃): 9.7 (CH₃-CH₂), 29.3 (CH₂-CH₃), 40.7 (CH₂-COOCH₃), 51.6 (OCH₃), 69.2 (CH-OH), 173.4 (COOCH₃);

3-Hydroxy-butancarbonsäuremethylester: LIPODEX A, 50 m, 55°C ¹H-NMR (CDCl₃): 1.18 (3H, d, CH₃-CH, 3J = 6.4 Hz), 2.39 (1H, dd, H_a-CH₂-COOCH₃, 1J = 16.2 Hz, 3J = 8.3 Hz), 2.44 (1H, dd, H_b-CH₂-COOCH₃, 1J = 16.2 Hz, 3J = 3.8 Hz), 2.99 (1H, s, OH), 3.66 (3H, s, OCH₃), 4.15 (2H, m, CH-OH); ¹³C-NMR (CDCl₃): 22.4 (CH₃-CH), 42.5 (CH₂-COOCH₃), 51.6 (OCH₃), 64.1 (CH-OH), 173.2 (COOCH₃);

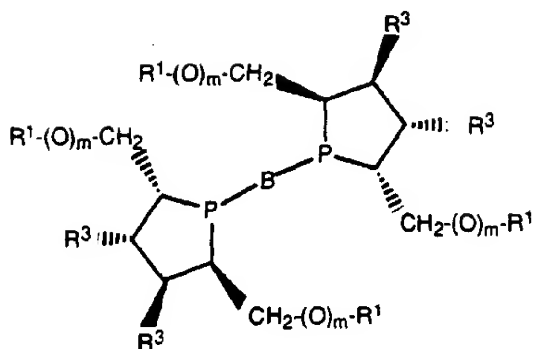
3-Hydroxy-butancarbonsäureethylester: LIPODEX A, 50 m, 50°C ¹H-NMR (CDCl₃): 1.18 (3H, d, CH₃-CH, 3J = 6.2 Hz), 1.23 (3H, t, CH₃-CH₂, 3J = 7.2 Hz), 2.39 (1H, dd, H_a-CH₂-COOCH₃, 1J = 16.2 Hz, 3J = 8.5 Hz), 2.43 (1H, dd, H_b-CH₂-COOCH₃, 1J = 16.2 Hz, 3J = 3.8 Hz), 2.91 (1H, s, OH), 4.13 (2H, q, CH₂-CH₃, 3J = 7.2 Hz), 4.16 (2H, m, CH-OH); ¹³C-NMR (CDCl₃): 14.1 (CH₃-CH₂), 22.4 (CH₃-CH), 42.7 (CH₂-COOCH₃), 60.6 (OCH₂), 64.2 (CH-OH), 172.8 (COOCH₃);

Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen β-Hydroxyestern, indem man β-Ketoester mit Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren der Formel LRuX₂ umsetzt, wobei

X Halogen, Acetat, Allyl, Methallyl, 2-Phenylallyl, Perchlorat, Trifluoracetat, Tetrafluorborat, Hexafluorantimonat, Hexafluorphosphat, Hexafluorarsenat, Trichloracetat

L ein zweizähniges Phospholan der allgemeinen Formel I



mit

B = ein Brückenglied mit 1 - 5 C-Atomen zwischen den beiden P-Atomen

$R^1 = \text{H, C}_1 - \text{C}_6\text{-Alkyl, Aryl, Alkylaryl, SiR}^2_3$

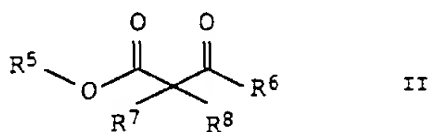
$R^2 = \text{Alkyl, Aryl}$

$m = 0, 1$

$R^3 = \text{H, OR}^4$

mit der Maßgabe, wenn $m = 1$, dann $R^3 = \text{H}$ und wenn $m = 0$, dann $R^3 \neq \text{H}$, bedeuten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen 0 und 100°C durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei einem Wasserstoffdruck von 0 bis 100 bar durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Alkanol-haltigen Lösungsmittel erfolgt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel dasjenige Alkanol verwendet wird, aus dem der β -Ketoester aufgebaut ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Katalysator in einem Gewichtsverhältnis von 1:10 bis 1:1000000, bezogen auf den Ketoester, eingesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Säure erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als β -Ketoester eine Verbindung der Formel II



mit

$R^5, R^6 = \text{Alkyl, Aryl, Alkylaryl, ggf. substituiert}$

$R^7, R^8 = \text{H, Alkyl, Aryl, Alkylloxy, ggf. substituiert, eingesetzt wird.}$

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß

R^6 = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}^5$ und
 R^7, R^8 = H bedeuten.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 99 11 8428

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
P, Y	EP 0 889 048 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 7. Januar 1999 (1999-01-07) * Seite 2, Zeile 32 - Seite 3, Zeile 55 * * Seite 9 - Seite 10; Ansprüche *	1	C07C67/31 C07C69/675
Y	WO 92 19630 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 12. November 1992 (1992-11-12) * Seite 6, Zeile 8 - Zeile 22 * * Seite 26 - Seite 30; Ansprüche *	1	
Y	EP 0 863 125 A (ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT) 9. September 1998 (1998-09-09) * Seite 3, Zeile 45 - Seite 5, Zeile 55 * * Seite 10 - Seite 12; Ansprüche 1-5 *	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
			C07C
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abchlußdatum der Recherche 7. Januar 2000	Prüfer Kinzinger, J
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 11 8428

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

07-01-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 889048 A	07-01-1999	DE 19725796 A	24-12-1998
		JP 11100393 A	13-04-1999
WO 9219630 A	12-11-1992	US 5202493 A	13-04-1993
		CA 2108160 A	27-10-1992
		DE 69223240 D	02-01-1998
		DE 69223240 T	16-04-1998
		EP 0582668 A	16-02-1994
		ES 2109997 T	01-02-1998
		JP 6507175 T	11-08-1994
		US 5258553 A	02-11-1993
EP 863125 A	09-09-1998	DE 19709069 A	17-09-1998
		CA 2231093 A	06-09-1998
		JP 10273476 A	13-10-1998

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82